



Transkranieller fokussierter Ultraschall

Werner, Beat ; Martin, Ernst

Abstract: **BACKGROUND:** Ultrasound surgery uses the thermal effects of the absorption of high-intensity focused ultrasound to induce localized thermal ablation of diseased tissue. The clinical introduction in recent years was made possible by a better understanding of the interactions of ultrasound with biological structures and the resulting physiological changes, major advances in the design of ultrasound applicators and the development of imaging modalities for reliable guiding the interventions. **METHODS:** Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) is especially appealing for applications in the brain where target volumes have to be accessed with high precision without inflicting collateral damage to surrounding healthy tissue. In 2013 a MRgFUS system was CE certified for the treatment of functional neurological disorders, such as chronic neuropathic pain and movement disorders. Currently, some 400 patients have been treated worldwide using this system, which is also undergoing clinical testing for the treatment of primary brain tumors and brain metastases. **CONCLUSION:** This article describes the technical basis of transcranial focused ultrasound neurosurgery and summarizes the current clinical experience of this new class of image-guided, non-invasive interventions. **Hintergrund:** Die Ultraschallchirurgie nutzt die thermischen Effekte der Absorption von fokussiertem Hochenergieultraschall zur gezielten thermischen Ablation von erkranktem Gewebe. Ihre klinische Einführung in den vergangenen Jahren wurde durch ein vertieftes Verständnis der Wechselwirkungen von Ultraschall mit biologischen Strukturen und den resultierenden physiologischen Veränderungen, großen Fortschritten in der Konstruktion von Ultraschallwandlern und der Entwicklung robuster Methoden für die zuverlässige Bildführung der Eingriffe ermöglicht. **Methoden:** Die magnetresonanzbildgeführte Ultraschallchirurgie (Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound Surgery [MRgFUS]) ist für Anwendungen im Gehirn besonders attraktiv, weil hier Zielvolumen mit hoher Präzision angegangen werden müssen, ohne dabei umliegende gesunde Strukturen zu schädigen. Seit 2013 ist ein MRgFUS-System für die Behandlung funktioneller neurologischer Störungen im Gehirn, wie chronischer neuropathischer Schmerzen und Bewegungsstörungen, CE-zertifiziert. Aktuell wurden weltweit rund 400 Patienten mit diesem System behandelt, das in klinischen Studien auch für die Behandlung primärer Hirntumoren und -metastasen getestet wird. **Schlussfolgerung:** Dieser Artikel beschreibt die technischen Grundlagen der transkraniellen Ultraschallneurochirurgie und fasst die aktuelle klinische Erfahrung mit dieser neuen Klasse nichtinvasiver, bildgeführter Interventionen zusammen.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00117-015-0026-1>

Other titles: Transcranial focused ultrasound : Neurological applications of magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-113409>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Werner, Beat; Martin, Ernst (2015). Transkranieller fokussierter Ultraschall. *Der Radiologe*, 55(11):976-983.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00117-015-0026-1>



Transkranieller fokussierter Ultraschall

Neurologische Applikationen des MR-geführten hochintensiven fokussierten Ultraschalls

Moderne Ultraschalltechnologie ermöglicht es, niederfrequenten Ultraschall präzise kontrolliert durch den intakten Schädelknochen hindurch, tief im Gehirn zur Wirkung zu bringen. Damit können sowohl die thermischen Effekte der Ultraschallabsorption zur gezielten Verödung erkrankter Hirnstrukturen als auch mechanische Effekte der Ultraschallwellen zur Modulation physiologischer Eigenschaften des Hirngewebes benutzt werden. An der Front dieser neuen Klasse bildgesteuerter Interventionen im Gehirn steht die funktionelle Ultraschall-neurochirurgie, deren Sicherheit, Effektivität und Kosteneffizienz gegenwärtig innerhalb klinischer Phase-II/III-Studien und Langzeitbeobachtungsstudien untersucht wird.

Hintergrund

Während Ultraschall die weitaus am häufigsten verwendete bildgebende Modalität moderner medizinischer Diagnostik ist und noch lange bleiben wird, standen die therapeutischen Anwendungen des Ultraschalls lange Zeit im Hintergrund und beschränkten sich auf die Unterstützung von Heilungsprozessen in der physikalischen Therapie und die extrakorporale Lithotripsie. Dieses Schattendasein erstaunt umso mehr, als die Entdeckung des Ultraschalls Ende des 19. Jahrhunderts und der Beginn seiner technischen Nutzung Anfangs des 20. Jahrhunderts beina-

he zeitgleich mit der Beobachtung seiner biologischen Effekte, die man in der Medizin für therapeutische und insbesondere interventionelle Zwecke auszunutzen gedachte, einhergingen. Die frühen Träume, im fokussierten Ultraschall (FUS) eine nichtinvasive Modalität für die Behandlung von Hirntumoren durch thermische Ablation gefunden zu haben, erlitten aber herbe Rückschläge in den präklinischen Tierversuchen. So konstatierte Lynn 1942 über seine Versuche, Hirntumoren bei Hunden zu behandeln: „unfortunately, there was always a necrosis of the scalp where the apparatus was applied“ [1]. Aufgrund seiner akustischen Eigenschaften absorbierte der Schädelknochen der Versuchstiere einen Großteil der eingestrahlten Schallenergie, was zu Verbrennungen der Kopfhaut, des Schädelknochens und der Hirnhaut führte, wenn die akustische Intensität genügend hoch war, um im anvisierten Ziel die für eine thermische Ablation erforderlichen Temperaturen zu erreichen.

Das Problem, Ultraschall ohne unerwünschte Nebenwirkungen durch den intakten Schädel zu fokussieren, blieb damals ungelöst und musste von den Pionieren umgangen werden, indem sie mittels einer Kraniotomie den Schädelknochen aus dem Strahlengang des Ultraschalls entfernten. Mit diesem Ansatz, der die Prozedur leider invasiv machte, gelang ab 1959 die ersten Interventionen bei Patienten, die an schweren Formen der Parkinson-Krankheit litten [2] und ab 1985 bei Patienten mit fortgeschrittenen Glioblastomen, mit z. T. erstaun-

lichen Resultaten [3]. Leider waren die Operationserfolge dieser Studien aber zu wenig reproduzierbar und wegen Misserfolge und Nebenwirkungen durch ungenügend kontrollierte Läsionen nicht auf. Zweite technische Limitation jener Zeit war damit das Fehlen einer zuverlässigen Modalität, mit der die Eingriffe präzise geplant und überwacht werden konnten. Während diese Lücke später für extrakranielle Eingriffe, z. B. in der Prostata, von ultraschallbasierten Methoden geschlossen werden konnte, brachte erst die Interventionsführung mit der Magnetresonanztomographie einen Fortschritt in das festgefahrene Feld der Ultraschall-neurochirurgie.

MR-geführter fokussierter Ultraschall

Sicherheit und Operationserfolg nichtinvasiver Interventionsprozeduren ohne physischen Zugang zum Operationsfeld hängen in allen Teilschritten kritisch von der Präzision der verwendeten Bildführungsmodalität ab. Da die Magnetresonanztomographie (MRT) auf mehrere Kontrastmechanismen zurückgreifen kann, um strukturelle und physiologische Parameter des untersuchten Gewebes zu kodieren, bietet sie sich für die anatomische Bildführung von FUS-Eingriffen an [4]. Dank der Temperaturabhängigkeit der MR-Resonanzfrequenz der Protonen in wässrigem Körpergewebe [5] ist sie außerdem in der Lage, die thermische Prozessführung zu übernehmen. Dazu werden Gradientenechoaufnahme-



Abb. 1 ◀ Behandlungssystem für transkraniellen „MR imaging-guided focused ultrasound“ (MRgFUS) vor einem 3-T-MRT-System. Patientenliege mit Ultraschallwandler und stereotaktischem Fixationsrahmen. Im Hintergrund das Verstärkerkabinett

sequenzen phasensensitiv rekonstruiert und die ermittelten Phasendifferenzen in Bilder umgerechnet, die in Pseudofarbe die lokale Temperaturerhöhung oder die akkumulierte thermische Dosis anzeigen. Beide Größen können verwendet werden, um den therapeutischen Endpunkt, die Erzielung einer thermischen Koagulationsnekrose, vorherzusagen.

Vorreiter der Entwicklung klinisch nutzbarer Systeme für den therapeutischen Einsatz von fokussiertem Ultraschall unter MRT-Führung („MR imaging-guided focused ultrasound“ [MRgFUS]) ist die israelische Firma InSightec (InSightec Ltd., Haifa, Israel). Ihre erste Generation von MRgFUS-Systemen wurde für die Behandlung symptomatischer Uterusmyome entwickelt und erhielt 2002 die CE-Zertifizierung für diese Anwendung. Nachfolgende Indikationen umfassen die Palliation schmerzhafter Knochenmetastasen (CE-Zertifizierung 2007), die Behandlung von Adenomyosen (CE-Zertifizierung 2010) sowie die Behandlung von Mammakarzinomen und Prostatakrebs, die beide in fortgeschrittener klinischer Testung sind. Seit 2009 bzw. 2011 bietet auch Philips (Philips Healthcare, Da Best, Netherlands) CE-zertifizierte Behandlungsplattformen für Uterusmyome und Knochenmetastasen an.

Allen MRgFUS-basierten Eingriffen ist gemeinsam, dass sie inzisionslos sind, lokal wirken, keine ionisierenden Strahlen verwenden, keine Implantate oder Narben im Zugangspfad hinterlassen und die erzeugten thermischen Läsionen augenblicklich bilddiagnostisch dargestellt werden können. Damit stellen sie keine Kontraindikation für alternative Behandlungsformen dar und könnten prinzipiell beliebig oft wiederholt und sogar ambulant durchgeführt werden.

Transkranieller fokussierter Ultraschall

Die Entwicklung der Gruppenstrahlertechnik und der elektronischen Strahlformung für die diagnostische Ultraschallbildgebung fand selbstverständlich auch Anwendungen im fokussierten Ultraschall. Naheliegender war es, die getrennte Phasensteuerung der Einzelelemente der Ultraschallwandler für die elektronische Steuerung der Fokuspriorität zu nutzen: durch geeignetes Setzen der individuellen Phasen kann der effektive Fokus in einem begrenzten Umkreis um den geometrischen Fokus bewegt werden, um beispielsweise eine anatomische Struktur abzufahren, ohne den Ultraschallwandler zu bewegen. Essenziell ist aber, dass damit das Problem, Ultraschall kontrolliert durch den

Schädelknochen zu fokussieren, erfolgreich angegangen werden konnte. Die Schädelüberhitzung durch die starke Absorption von Ultraschall im Knochen wurde durch Minimierung der lokalen akustischen Intensität, also Maximierung der beschallten Schädeloberfläche und Maximierung der fokalen Amplitudenüberhöhung, durch Verwendung von Ultraschallwandlern mit genügend vielen Einzelelementen vermieden [6]. Der Verschmierung des Fokus und seiner Verschiebung als Konsequenz des Verlusts der Phasenkohärenz beim Durchtritt durch den Schädelknochen wurde durch geeignet kompensierte Phaseinstellungen entgegengewirkt, die aufgrund CT-basierter Analysen der lokalen Knochendichte berechnet wurden [7].

Obwohl diese Maßnahmen in den heutigen Therapiesystemen für transkraniellen Ultraschall genügend gut implementiert sind, um erfolgreiche klinische Behandlungen zu ermöglichen, stellen die lokale Knochenüberhitzung und die praktisch erreichbare Güte der Amplitudenüberhöhung im Fokus immer noch limitierende Faktoren für die maximal einstrahlbare akustische Intensität und damit für den Behandlungserfolg dar. Es existieren zwar Rechenmodelle, die die Interaktion der Schallfelder mit der Feinstruktur des Schädelknochens angemessen realistisch abbilden, doch sind die Datensätze der zu simulierenden raum-zeitlichen Domäne (Volumen $30 \times 30 \times 30 \text{ cm}^3$, Wellenlänge 2,2 mm, Frequenz 650 kHz) für zeitnahe Berechnungen während des klinischen Behandlungsprozesses zu groß. Direkt verbunden mit der Fokusqualität ist auch das erreichbare Behandlungsvolumen innerhalb des Gehirns, das zur Zeit auf die thalamische und subthalamische Region limitiert ist.

Behandlungssystem

Das Mid-frequency ExAblate Neuro® System (InSightec Ltd., Haifa, Israel) wird in Kombination mit einem 1,5- oder 3,0-T-MRT-System von GE (GE Healthcare, Milwaukee, USA) betrieben und besteht aus einer angepassten Patientenliege mit integriertem Positio-

nier für den Ultraschallwandler und der Basisplatte für einen stereotaktischen Rahmen (■ **Abb. 1**), einem Verstärkerkabinett in der Nähe der Patientenliege mit den Treibern für die Einzelwandler-elemente, einem Standardelektronikkabinett mit Systemelektronik und einem Korpus mit Wasseraufbereitungssystem im Technikraum der MRT-Anlage und einer Bedienkonsole neben der Konsole des MRT-Systems (■ **Abb. 2**).

Der Ultraschallwandler hat die Form einer Halbkugel mit einem Innendurchmesser von 30 cm und kann dank einer Dichtungsmembrane zwischen Außenrand und Kopf des Patienten mit entgasem Wasser gefüllt werden, das als akustisches Kopplungs- und Kühlmedium dient. Er besteht, ähnlich einem Fußball, aus 7 Kacheln, die total 1024 sphärisch fokussierte Einzelwandlerelemente tragen, die alle einzeln angesteuert werden können und bei 650 kHz maximal total 2000 W akustische Leistung abgeben können.

Die FUS-Konsole hat eine Netzwerkverbindung zum MRT-System, um während der Behandlungsprozedur laufend die intraoperativen Bilder aus dessen Bilddatenbank abzurufen und andererseits Bildsequenzen zu parametrieren und auszuspielen. Die Bediensoftware führt den Operateur prozessorientiert durch den halbautomatisierten Behandlungsablauf. Da die Intervention nichtinvasiv ist und alle Behandlungsschritte auf einem Computerbildschirm geplant und durchgeführt werden, ist das Behandlungsumfeld nicht steril, und die Hauptaufgabe des Neurochirurgen besteht nicht mehr hauptsächlich in der manuellen Durchführung der Prozedur, sondern in der neuroradiologischen Planung und Überwachung, bzw. in Zusammenarbeit mit dem anwesenden Neurologen in der engen Betreuung und neurologischen Beurteilung des wachen Patienten.

Da der FUS-Wandler um den Patientenkopf die neurologische MR-Bildgebung erheblich beeinträchtigt, wird die Bildführung des Behandlungsprozesses durch die Verwendung einer angepassten MR-Spule unterstützt (■ **Abb. 3**). Insbesondere der Wasserbolus zwischen Ultraschallwandler und Kopf kann durch

Radiologe 2015 · 55:976–983 DOI 10.1007/s00117-015-0026-1
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

B. Werner · E. Martin

Transkranieller fokussierter Ultraschall. Neurologische Applikationen des MR-geführten hochintensiven fokussierten Ultraschalls

Zusammenfassung

Hintergrund. Die Ultraschallchirurgie nutzt die thermischen Effekte der Absorption von fokussiertem Hochenergieultraschall zur gezielten thermischen Ablation von erkranktem Gewebe. Ihre klinische Einführung in den vergangenen Jahren wurde durch ein vertieftes Verständnis der Wechselwirkungen von Ultraschall mit biologischen Strukturen und den resultierenden physiologischen Veränderungen, großen Fortschritten in der Konstruktion von Ultraschallwandlern und der Entwicklung robuster Methoden für die zuverlässige Bildführung der Eingriffe ermöglicht.

Methoden. Die magnetresonanzbildgeführte Ultraschallchirurgie (Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound Surgery [MRgFUS]) ist für Anwendungen im Gehirn besonders attraktiv, weil hier Zielvolumen mit hoher Präzision angegangen werden müssen, ohne dabei umliegende gesunde Strukturen

zu schädigen. Seit 2013 ist ein MRgFUS-System für die Behandlung funktioneller neurologischer Störungen im Gehirn, wie chronischer neuropathischer Schmerzen und Bewegungsstörungen, CE-zertifiziert. Aktuell wurden weltweit rund 400 Patienten mit diesem System behandelt, das in klinischen Studien auch für die Behandlung primärer Hirntumoren und -metastasen getestet wird. **Schlussfolgerung.** Dieser Artikel beschreibt die technischen Grundlagen der transkraniellen Ultraschallneurochirurgie und fasst die aktuelle klinische Erfahrung mit dieser neuen Klasse nichtinvasiver, bildgeführter Interventionen zusammen.

Schlüsselwörter

MRgFUS · Gehirn · Hirntumoren · Bewegungsstörungen · Neuropathische Schmerzen

Transcranial focused ultrasound. Neurological applications of magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound

Abstract

Background. Ultrasound surgery uses the thermal effects of the absorption of high-intensity focused ultrasound to induce localized thermal ablation of diseased tissue. The clinical introduction in recent years was made possible by a better understanding of the interactions of ultrasound with biological structures and the resulting physiological changes, major advances in the design of ultrasound applicators and the development of imaging modalities for reliable guiding the interventions.

Methods. Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) is especially appealing for applications in the brain where target volumes have to be accessed with high precision without inflicting collateral damage to surrounding healthy tissue. In 2013 a MRgFUS system was

CE certified for the treatment of functional neurological disorders, such as chronic neuropathic pain and movement disorders. Currently, some 400 patients have been treated worldwide using this system, which is also undergoing clinical testing for the treatment of primary brain tumors and brain metastases.

Conclusion. This article describes the technical basis of transcranial focused ultrasound neurosurgery and summarizes the current clinical experience of this new class of image-guided, non-invasive interventions.

Keywords

Magnetic resonance-guided focused ultrasound · Brain · Brain tumors · Movement disorders · Neuropathic pain

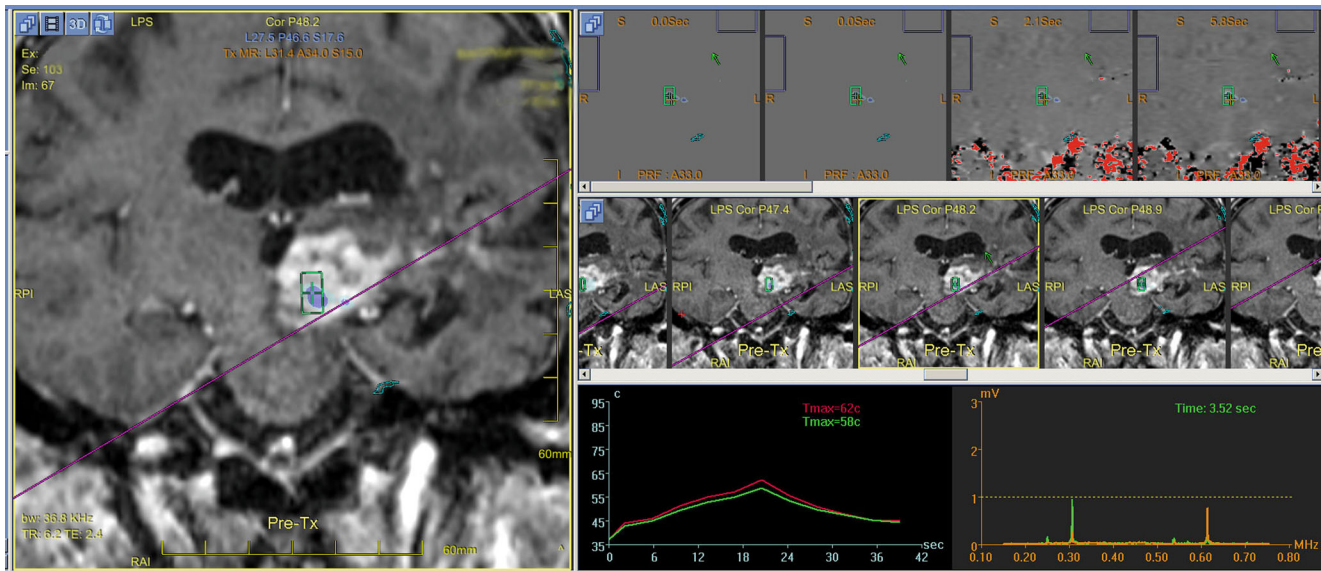


Abb. 2 ▲ Ausschnitt aus der Bedieneroberfläche des MR-imaging-guided-focused-ultrasound(MRgFUS)-Systems während der Tumorbehandlung. Im linken Panel eine präoperative, T1-gewichtete, kontrastverstärkte koronare Ansicht des Tumors mit Zielmarkierungen, in den rechten unteren Panels Temperaturkurve der letzten Beschallung und akustische Signaturen der Kavitationskontrolle



Abb. 3 ◀ Behandlungsvorbereitung. Patient im Ultraschallwandler positioniert und mit Rahmen immobilisiert, Wasser fast vollständig gefüllt. Eine dedizierte MR-Spule umschließt den Wandler

sein immenses Grundsignal und nicht-kontrollierbare Wasserbewegungen das MR-Signal massiv stören. Dazu kommen Störungen der magnetischen Feldhomogenität, die die geometrische Abbildungstreue der MR-Bilder kompromittieren können.

Behandlungsablauf

Kandidaten für einen neurochirurgischen MRgFUS-Eingriff dürfen keine Kontraindikationen für MRT oder Implantate in der Nähe des Zielgebiets haben und müssen über mehrere Stunden fixiert im MRT liegen und mit den überwachenden Neurologen kommunizieren können. Die Indikationsstellung, z. B. für einen funktionellen MRgFUS-

Eingriff, erfolgt durch den behandelnden Neurologen, wenn wegen ungenügender medikamentöser Symptomkontrolle eine interventionelle Therapie erwogen wird, eine Tiefenhirnstimulation („deep brain stimulation“, [DBS]) jedoch nicht angezeigt ist oder vom Patienten abgelehnt wird.

Der Patient bleibt während der ganzen Prozedur wach. Unterstützend können Medikamente zur Magenschonung, zur Beruhigung, zur neurologischen Symptomkontrolle oder gegen Schmerzen verabreicht werden. Während der Zeit im MRT werden Blutdruck, Puls, Atmung und Sauerstoffsättigung im Blut überwacht.

Vor der Behandlung wird der Kopf des Patienten vollständig rasiert, um Hautverbrennungen aufgrund eingeschlossener Luftbläschen oder nicht erkennbarer Narben auf der Kopfhaut zu verhindern. Unter Lokalanästhesie und in lokaler Sterilität wird ein stereotaktischer Rahmen angebracht, der später dazu dient, den Kopf des Patienten mechanisch vollständig zu immobilisieren.

Auf der Patientenliege wird der Ultraschallwandler wie ein Helm mit einer Positionierbühne so über den fixierten Kopf des Patienten geschoben, dass der akustische Fokus deckungsgleich mit dem späteren Behandlungsvolumen zu

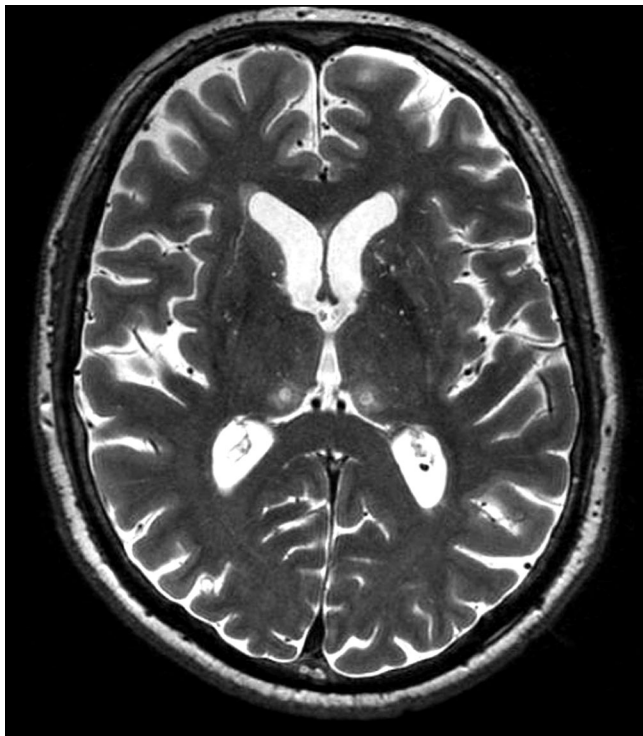


Abb. 4 ◀ T2-gewichtete, axiale Ansicht 48 h postoperativ. Im zentrolateralen Thalamus links und rechts sind die Läsionen mit umgebendem perivaskulärem Ödem deutlich zu sehen und klar abgegrenzt

liegen kommt. Dann wird er mittels einer Dichtungsmembran zwischen Patientenkopf und Außenring verschlossen und mit gekühltem, entgastem Wasser gefüllt.

Die Planungsbilder werden nach Standardprotokollen aufgenommen und beinhalten T1-, T2- und suszeptibilitätsgewichtete Bilder, die streng nach Körperachsen und anteriorer-posteriorer Kommissur ausgerichtet sind. Für funktionelle Eingriffe erfolgt die neuroradiologische Bestimmung der Zielpunktkoordinaten auf diesen intrainerventionellen Bildern unter Einbezug der individuellen Anatomie des Patienten mithilfe etablierter stereotaktischer Atlanten [8] und rechnergestützter Planungswerkzeuge. Bei Tumoreingriffen können kontrastmittelverstärkte T1-gewichtete Bilder in die Planungsbilder registriert werden, um die Tumorgrenzen aufzuzeigen. Kalibrationsmessungen, Planungsbildaufnahme und Behandlungplanung dauern ca. 90 min.

Erste Behandlungsphase. Die eigentliche Intervention beginnt mit einer Reihe von Beschallungen, die mit etwa 150 W Leistung und 10 s Dauer die Temperatur im Fokus für einige Sekunden auf

ca. 40–43 °C erhöhen. Die MR-Thermometrie kann diese Wärmepunkte mit einer Temperaturauflösung von ca. 0,5 °C und einer Zeitauflösung von 3,5 s zuverlässig darstellen und erlaubt es, die Übereinstimmung von Zielvolumen und erwärmtem Volumen zu prüfen, ohne das Gewebe zu schädigen.

Zweite Behandlungsphase. In der zweiten Behandlungsphase wird eine Temperaturerhöhung auf ca. 47–50 °C angestrebt, bei der die lokalen thermischen Effekte zu beobachtbaren Stimulationen der betroffenen neuronalen Netze führen können, nach wie vor, ohne bereits makroskopische Läsionen zu erzeugen. Das Ausbleiben unerwarteter neurologischer Nebenwirkungen und das Einsetzen der gewünschten Symptomkontrolle dienen als intraoperative Bestätigung, dass das Zielvolumen nicht nur anatomisch richtig definiert wurde, sondern auch funktionell wie gewünscht wirksam ist.

Dritte Behandlungsphase. In der dritten, der therapeutischen Phase, werden mit Beschallungen von 500–1000 W Leistung und 15–25 s Dauer Maximaltemperaturen von 57–60 °C angestrebt, um die gewünschten thermischen Ablationszel-

len von ca. $3 \times 3 \times 5 \text{ mm}^3$ Größe zu setzen. Zwischen den einzelnen Beschallungen müssen Schädelkalotte und Zielvolumen auf Normaltemperatur abkühlen können, wozu Wartezeiten von einigen Minuten notwendig sind. In dieser Zeit wird der Patient sorgfältig neurologisch getestet und es werden anatomische Bilder aufgenommen, welche die erscheinende Läsion darstellen.

Die Behandlung wird beendet, typischerweise nach weiteren 90 min, wenn die Symptomkontrolle als genügend beurteilt wird oder das angestrebte Tumolvolumen abgerastert ist.

Tumorneurochirurgie

Obwohl die Entwicklung der FUS-Technologie über Jahrzehnte durch die Vision angetrieben wurde, FUS als nichtinvasive Therapieoption für tief sitzende Hirntumoren nutzen zu können, steht die nichtinvasive FUS-Tumorneurochirurgie noch immer in früher klinischer Testung. Der Grund für den mangelnden Fortschritt liegt in einer prinzipiellen Diskrepanz zwischen heute implementierter Technologie und klinischer Biologie: während die heutigen Systeme für den transkraniellen MRgFUS sehr gut auf kleine Zielvolumina im Zentrum des Gehirns (Thalamus, Basalganglien und Subthalamus) fokussieren können, stellen Hirntumoren meist großvolumige Ziele dar, die eher peripher, also im Kortex, an der Schädelbasis oder im Hirnstamm angesiedelt sind. Damit liegt, zumindest für die heutige Systemgeneration, der Großteil aller Hirntumoren außerhalb des erreichbaren Behandlungsvolumens.

Im Jahr 2014 konnte im Rahmen einer klinischen Phase-I-Studie erstmals ein Patient mit einem schnell wachsenden thalamischen Tumor erfolgreich mit MRgFUS behandelt werden [9], d. h. das Tumolvolumen wurde ablativ signifikant reduziert, mit der Folge, dass sich gewisse tumorinduzierte neurologische Defizite des Patienten palliativ verbesserten. Leider war nicht nachweisbar, ob der nachfolgende mehrmonatige Wachstumsstopp des behandelten Tumors spontan erfolgte oder im Zusammenhang mit der thermischen Behandlung

Hier steht eine Anzeige.



Infobox Nützliche Links

- www.istu.org
- www.fusfoundation.ch
- www.hifus.ch

stand, z. B. durch Sensibilisierung auf die weitergeführte Chemotherapie oder durch Induktion immunologischer Prozesse.

Aufgrund des Erfahrungsstands werden verschiedene Optionen diskutiert, um die MRgFUS-Technologie besser für die Tumorbehandlung im Gehirn nutzen zu können. Einerseits die Rückkehr zum invasiven, kraniotomiebasierten Prozess, um ohne die vom Schädelknochen diktierten Randbedingungen den Ultraschallwandler und den Behandlungsablauf ausschließlich für die effiziente Tumorablation optimieren zu können.

Und andererseits das Absenken der Ultraschallfrequenz von 650 auf 230 kHz, um aufgrund der größeren Wellenlänge die Dephasierungseffekte im Schädelknochen zu verkleinern und das intrakranielle Volumen, innerhalb dessen fokussiert werden kann, zu vergrößern. Diese Vorteile gehen allerdings mit dem Nachteil einer tieferen Kavitationschwelle einher, also einem erhöhten Risiko für das Auftreten ungewollter inertialer Kavitation, und damit von Hirnblutungen.

Funktionelle Neurochirurgie

Im Gegensatz zur Tumorneurochirurgie passen funktionelle Neurochirurgie und fokussierter Ultraschall ideal zusammen, da hier kleine Ziele im Thalamus und Subthalamus mit hoher Präzision angegangen werden müssen. Im Jahr 2008 zeigte eine Studie mit Patienten, die mithilfe einer Thalamotomie im zentrolateralen Nukleus gegen chronische neuropathische Schmerzen behandelt wurden, dass solche Eingriffe präzise und sicher ausgeführt werden können [10]. Nachfolgende Studien erweiterten den Indikationsbereich auf Bewegungsstörungen wie essenziellen Tremor [11, 12], tremordominante Parkinson-Krankheit [13–15] und Zwangsstörungen [16]. Basierend auf den vielversprechenden

Resultaten dieser Studien bzgl. Sicherheit und Effektivität erhielt das InSightec Ex-Ablate Neuro®-System 2013 die CE-Markierung für funktionelle Eingriffe und bietet sich heute als potenzielle Alternative zu DBS, Hochfrequenzablation und Radiochirurgie an. Zurzeit sind weltweit über 30 dieser Systeme installiert und es wurden damit über 400 Patienten behandelt. Um die Langzeiteffekte der funktionellen MRgFUS-Neurochirurgie verfolgen und die therapeutischen Gesamtkosten beurteilen zu können, initiierte das Schweizerische Bundesamt für Gesundheit 2015 eine Beobachtungsstudie mit 5 Jahren Laufzeit und provisorischer Vergütungspflicht für die Leistungsträger.

Die FUS-induzierten thermischen Läsionen sind typischerweise $4 \times 4 \times 5 \text{ mm}^3$ groß und in der Akutphase zusammen mit dem umgebenden temporären perivaskulären Ödem auf T2-gewichteten MR-Bildern klar identifizierbar. Läsion und umgebendes Ödem erscheinen auf den T2-Bildern bereits während der Behandlung und erreichen ihren größten Durchmesser nach etwa 48 h (■ Abb. 4). Das Ödem verschwindet danach innerhalb weniger Tage, während das Ablationsvolumen mit nekrotischem Gewebe über Monate langsam kleiner wird und entweder als kleine Zyste endet oder vollständig resorbiert wird [17].

Da der Operateur in seiner Planung keine Zugangstrajektorie zum Zielvolumen planen muss, kann die Wahl der Zielpunkte auf rein neurologisch-netzwerk-dynamischen Argumenten beruhen und ist nicht durch die Interventionstechnologie bestimmt. Deshalb wenden MRgFUS-Interventionen z. T. nicht die etablierten Zielpunkte der DBS an, sondern reevaluieren „historische“ Zielpunkte neu, die damals trotz guter Therapieerfolge verlassen werden mussten, weil die zur Verfügung stehende Interventionsführung zu wenig präzise war, um ernsthafte Nebenwirkungen zu verhindern [18].

Ausblick

Während die thermoablationsbasierten neurochirurgischen Ultraschallinterventionen wertvolle klinische Erfahrungen

sammeln, drängen neue, auf mechanischen Wirkungen beruhende therapeutische Ultraschallanwendungen zur klinischen Transition. Teilweise stellt der Ultraschall dabei nur eine Komponente eines kombinierten Therapiesystems dar, mit der Funktion, die eigentlichen therapeutischen Wirkstoffe, seien dies klassische Arzneimittel oder spezifisch funktionalisierte Nanokonstrukte, gezielt zu deponieren oder zu aktivieren.

- Die akustische Neuromodulation setzt schwachen, gepulsten Ultraschall ein, um neuronale Netzwerke reversibel zu aktivieren oder zu dämpfen [19, 20]. Diese Technik wird bereits in klinischen Phase-I-Studien eingesetzt mit dem Ziel, die Eloquenz und funktionelle Wirkung eines zu verödenen Zielpunkts vorher zu testen.
- Das Zusammenspiel von schwachem, gepulstem Ultraschall mit den systemisch injizierten Mikrosphären kommerzieller Ultraschallkontrastmittel wird benutzt, um die Blut-Hirn-Schranke des Gehirns selektiv, reversibel zu öffnen und damit für Makromoleküle zeitlich begrenzt durchlässig zu machen. Mit dieser Technik wurde in verschiedenen präklinischen Modellen bis hin zu nicht menschlichen Primaten die Machbarkeit bewiesen, Wirkstoffe therapeutisch wirksam gezielt zu Tumoren oder anderen erkrankten Hirnstrukturen zu bringen [21–23].
- Schwach gepulster Ultraschall erhöht die Lösungseffizienz von „tissue plasminogen activator“ (tPA) für Blutgerinnsel nach Hirnblutungen und -schlägen. Präklinische Modelle und klinische Phase-I-Studien belegen das Potenzial dieses neuen Ansatzes, zeigen aber auch das Risiko mechanischer Therapieansätze im bereits vorgeschädigten Hirngewebe [24, 25].

Die Frage, ob es die Ultraschallneurochirurgie schaffen wird, für bestimmte neurologische Indikationen oder Patientenpopulationen als Methode der Wahl anerkannt zu werden, wird erst die langfristige klinische Praxis zeigen. Dies ist v. a. eine Folge der heutigen Zulassungs- und Ver-

gütungsprozesse in dicht besetzten therapeutischen Feldern, in denen die CE-Markierung zwar eine Voraussetzung ist, die klinische Akzeptanz aber von vielen Faktoren abhängt, die z. T. über langjährige Beobachtungsstudien erhoben werden müssen, z. B. Effektivität der langfristigen Symptomkontrolle, Häufigkeit und Persistenz unerwünschter Nebenwirkungen etc., während die Akzeptanz durch Kostenträger und Patienten von kumulierten Therapiekosten, Auswirkungen auf den Lebensalltag und künftige Therapieoptionen etc. abhängt.

Fazit für die Praxis

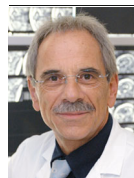
- Ultraschall kann dank moderner Applikationstechnologie präzise kontrolliert, durch den intakten Schädelknochen hindurch, fokussiert werden.
- Die thermischen Effekte der Ultraschallabsorption können zur gezielten Ablation erkrankter Hirnstrukturen unter MRT-Bildführung genutzt werden.
- Die funktionelle MRgFUS-Neurochirurgie ist seit 2013 CE-zertifiziert und wird als vielversprechende neue Therapieoption in Phase-II/III-Studien und Beobachtungsstudien evaluiert.
- Mechanische Effekte der Ultraschallwellen können benutzt werden, um neue, kombinierte Therapie-systeme zu entwickeln, z. B. zur medikamentösen Therapie durch die selektiv reversibel geöffnete Blut-Hirn-Schranke hindurch oder zur Auflösung von Blutgerinnseln im Gehirn.

Korrespondenzadressen



MSc B. Werner

Zentrum für MR-Forschung,
Universitäts-Kinderspital
Zürich
Steinwiesstrasse 75,
8032 Zürich, Schweiz
beat.werner@kispi.uzh.ch



Prof. E. Martin

Zentrum für MR-Forschung,
Universitäts-Kinderspital
Zürich
Steinwiesstrasse 75,
8032 Zürich, Schweiz
ernst.martin@kispi.uzh.ch

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. B. Werner und E. Martin geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Lynn JG, Zwemer RL, Chick AJ (1942) The biological application of focused ultrasonic waves. *Science* 96(2483):119–120 (New York, NY)
2. Meyers R, Fry WJ, Fry FJ, Dreyer LL, Schultz DF, Noyes RF (1959) Early experiences with ultrasonic irradiation of the pallidofugal and nigral complexes in hyperkinetic and hypertonic disorders. *J Neurosurg* 16(1):32–54 (Jan)
3. Heimburger RF (1985) Ultrasound augmentation of central nervous system tumor therapy. *Indiana Med* 78(6):469–476 (Jun)
4. Hynynen K, Darkazanli A, Unger E, Schenck J (1993) MRI-guided noninvasive ultrasound surgery. *Med Phys* 20:107–115
5. Ishihara Y, Calderon A, Watanabe H, Okamoto K, Suzuki Y, Kuroda K (1995) A precise and fast temperature mapping using water proton chemical shift. *Magn Reson Med* 34(6):814–823
6. Clement GT, Hynynen K (2002) A non-invasive method for focusing ultrasound through the human skull. *Phys Med Biol* 47(8):1219–1236 (Apr)
7. Aubry JF, Tanter M, Pernot M, Thomas JL, Fink M (2003) Experimental demonstration of noninvasive transskull adaptive focusing based on prior computed tomography scans. *J Acoust Soc Am* 113(1):84–93 (Jan)
8. Morel A (2007) Stereotactic Atlas of the Human Thalamus and Basal Ganglia. Informa Healthcare, New York
9. Coluccia D, Fandino J, Schwyzler L, O’Gorman R, Remonda L, Anon J et al (2014) First noninvasive thermal ablation of a brain tumor with MR-guided focused ultrasound. *J Ther Ultrasound* 2(17)
10. Martin E, Jeanmonod D, Morel A, Zadicario E, Werner B (2009) High-intensity focused ultrasound for noninvasive functional neurosurgery. *Ann Neurol* 66(6):858–861 (Jul 13)
11. Elias WJ, Huss D, Voss T, Loomba J, Khaled M, Zadicario E et al (2013) A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med* 369(7):640–648 (Aug 15)
12. Chang WS, Jung HH, Kweon EJ, Zadicario E, Rachmilevitch I, Chang JW (2014) Unilateral magnetic resonance guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: practices and clinicoradiological outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86(3):257–264 (May 29)
13. Magara A, Buehler R, Moser D, Kowalski M, Pourtehrani P, Jeanmonod D (2014) First experience with MR-guided focused ultrasound in the treatment of Parkinson’s disease. *J Ther Ultrasound* 2(11)
14. Bauer R, Martin E, Haegle-Link S, Kaegi G, von Specht M, Werner B (2014) Noninvasive functional neurosurgery using transcranial MR imaging-guided focused ultrasound. *Park & Relat Disord* 20(Suppl 1):S197–S199 (Jan)
15. Jeanmonod D, Moser D, Magara A, Kowalski M, Buler R, Payam P, et al., editors. Study of incisionless transcranial magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment of Parkinson’s disease: Safety, accuracy and initial outcomes. 3rd International Symposium on Focused Ultrasound; 2012 October 14–17, 2012; Washington, DC.
16. Jung HH, Chang WS, Rachmilevitch I, Tlusty T, Zadicario E, Chang JW (2015) Different magnetic resonance imaging patterns after transcranial magnetic resonance-guided focused ultrasound of the ventral intermediate nucleus of the thalamus and anterior limb of the internal capsule in patients with essential tremor or obsessive-compulsive disorder. *J Neurosurg* 122(1):162–168 (Jan)
17. Martin E, Werner B (2014) Functional neurosurgery with MR-Guided HIFU. In: Jolesz FA (Hrsg) Intra-operative imaging and image-guided therapy. Springer, Boston
18. Aufenberg C, Sarntinhe J, Morel A, Rousson V, Gallay MN, Jeanmonod D (2005) A revival of Spiegel’s campotomy: longterm results of the stereotactic pallidothalamic tractotomy against the parkinsonian thalamocortical dysrhythmia. *Thalamus Relat Syst* 3:121–132
19. Bystritsky A, Korb AS, Douglas PK, Cohen MS, Melega WP, Mulgaonkar AP et al (2011) A review of low-intensity focused ultrasound pulsation. *Brain Stimul* 4(3):125–136 (Jul)
20. Yoo SS, Bystritsky A, Lee JH, Zhang Y, Fischer K, Min BK et al (2011) Focused ultrasound modulates region-specific brain activity. *Neuroimage* 56(3):1267–1275 (Jun 1)
21. Hynynen K, McDannold N, Vykhodtseva N, Jolesz FA (2001) Noninvasive MR imaging-guided focal opening of the blood-brain barrier in rabbits. *Radiology* 220(3):640–646 (Sep)
22. Burgess A, Dubey S, Yeung S, Hough O, Ertman N, Aubert I et al (2014) Alzheimer disease in a mouse model: MR imaging-guided focused ultrasound targeted to the hippocampus opens the blood-brain barrier and improves pathologic abnormalities and behavior. *Radiology* 15:140245 (Sep)
23. Burgess A, Hynynen K (2014) Drug delivery across the blood-brain barrier using focused ultrasound. *Expert Opin Drug Deliv* 11(5):711–721 (May)
24. Baron C, Aubry JF, Tanter M, Meairs S, Fink M (2009) Simulation of intracranial acoustic fields in clinical trials of sonothrombolysis. *Ultrasound Med Biol* 35(7):1148–1158 (Jul)
25. Medel R, Crowley RW, McKisic MS, Dumont AS, Kassell NF (2009) Sonothrombolysis: an emerging modality for the management of stroke. *Neurosurgery* 65(5):979–993 (discussion 93)